

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dora Šuto**

**Psorijatični artritis i biološka terapija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Dora Šuto**

# **Psorijatični artritis i biološka terapija**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Porina Perića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

## **Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu:**

ACR – American College of Rheumatology

AS – ankilozantni spondilitis

CASPAR – klasifikacijski kriteriji psorijatičnog artritisa (Classification of Psoriatic Arthritis)

DMARD – lijekovi koji modificiraju tijek bolesti

HLA – humani leukocitni antigen

IL – interleukin

NSAR – nesteroidni antireumatici

PsA – psorijatični artritis

RA – reumatoidni artritis

TNF $\alpha$  – čimbenik tumorske nekroze alfa

VAS – vizualno-analogni skala boli

# Sadržaj

<b>Sažetak.....</b>	<b>.....</b>
<b>Summary.....</b>	<b>.....</b>
<b>1. Uvod .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Epidemiologija.....</b>	<b>1</b>
<b>3. Etiologija .....</b>	<b>2</b>
3.1. Genetski čimbenici.....	2
3.2. Okolišni i drugi rizični čimbenici .....	3
<b>4. Patogeneza .....</b>	<b>4</b>
4.1. Uloga IL-23/ Th17 osi .....	6
<b>5. Klinička slika .....</b>	<b>7</b>
5.1. Periferni artritis .....	7
5.2. Aksijalna bolest .....	8
5.3. Entezitis .....	9
5.4. Daktilitis .....	9
5.5. Promjene na koži i noktima .....	10
<b>6. Dijagnoza .....</b>	<b>11</b>
<b>7. Liječenje.....</b>	<b>13</b>
7.1. Farmakološka terapija.....	13
7.2. Nefarmakološka terapija .....	16
<b>8. Evaluacija uspješnosti liječenja.....</b>	<b>17</b>
<b>9. Biološka terapija .....</b>	<b>19</b>
9.1. Lijekovi koji inhibiraju aktivnost TNF $\alpha$ .....	19
9.2. Lijekovi koji inhibiraju IL-12/23.....	25
9.3. Lijekovi koji inhibiraju IL-17 .....	26
<b>10. Zaključak .....</b>	<b>29</b>
<b>Zahvale .....</b>	<b>30</b>
<b>Literatura .....</b>	<b>30</b>
<b>Životopis.....</b>	<b>39</b>

# SAŽETAK

## PSORIJATIČNI ARTRITIS I BIOLOŠKA TERAPIJA

Dora Šuto

Psorijatični artritis je kronična upalna bolest zglobova koja se javlja kod osoba oboljelih od psorijaze. Učestalost psorijaze u populaciji je 2-3%, a oko 30% osoba s psorijazom razvije psorijatični artritis. Točna etiopatogeneza bolesti je još uvijek nepoznata, a danas se smatra da je bolest uzrokovana kombinacijom i međudjelovanjem više genetskih i okolišnih čimbenika koji djeluju posredovanjem različitih imunoloških mehanizama. Psorijatični artritis je bolest heterogene kliničke prezentacije. Pet glavnih sastavnica kliničke slike su: periferni artritis, aksijalna bolest, entezitis, daktilitis i zahvaćenost kože i noktiju. Dijagnoza se postavlja na temelju ciljane anamneze i detaljnog kliničkog pregleda koje upotpunjuju laboratorijske i radiološke pretrage. Jedinostveni dijagnostički test ne postoji, ali različiti testovi probira i dijagnostički kriteriji mogu biti od pomoći u prepoznavanju bolesti.

Osnovni modaliteti liječenja su farmakološko i nefarmakološko liječenje. Najčešće korišteni lijekovi u terapiji PsA su nesteroidni antireumatici (NSAR) i lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD). Učinkovitost terapije konvencionalnim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, prema nekoliko sistematskih pregleda literature, nije zadovoljavajuća. Nasreću, otkriće različitih upalnih medijatora koji imaju važnu ulogu u patofiziologiji psorijatičnog artritisa, rezultiralo je i novim terapijskim opcijama - biološkim lijekovima. Biološki lijekovi koji se danas koriste u liječenju psorijatičnog artritisa su: TNF $\alpha$  inhibitori, IL-17 inhibitori i IL-12/23 inhibitori. Podatci o mehanizmu djelovanja, efikasnosti i sigurnosti primjene lijekova navedenih skupina su tema ovog rada.

Ključne riječi: psorijatični artritis, liječenje, biološki lijekovi

# SUMMARY

## PSORIATIC ARTHRITIS AND BIOLOGICAL THERAPY

Dora Šuto

Psoriatic arthritis is a chronic inflammatory joint disease associated with psoriasis, an immune-mediated skin disease. Psoriasis affects 2% to 3% of the population, and the estimated prevalence of psoriatic arthritis among patients with psoriasis is around 30%. The exact pathogenesis of psoriatic arthritis is poorly understood. Nowadays, it is considered an immune-mediated disease that arises from a complex interplay between multiple genetic and environmental factors. Psoriatic arthritis has a heterogeneous clinical presentation. Main features of the disease are: peripheral arthritis, axial disease, enthesitis, dactylitis, and skin and nail disease. Diagnosis is based on medical history, physical examination, laboratory findings, and characteristic radiographic features. A definitive test to diagnose psoriatic arthritis does not exist, but a number of screening tools and diagnostic criteria have been developed in order to diagnose it early.

The management of psoriatic arthritis comprises pharmacological and non-pharmacological interventions. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are the most commonly used medications, but their efficacy is not very high. Fortunately, new insights into the pathophysiology of psoriatic arthritis have led to the development of new, targeted therapeutic options – biological drugs. Available treatment options include: TNFalpha inhibitors, interleukin-17 inhibitors, and interleukin-12/23 inhibitors. This paper is a review of information concerning the mechanisms of action, efficacy, and safety of biological drugs approved for treatment of psoriatic arthritis.

Keywords: psoriatic arthritis, treatment, biological drugs

# 1. Uvod

Psorijatični artritis (PsA) je kronična upalna bolest zglobova, izrazito heterogene kliničke prezentacije, koja se javlja u osoba oboljelih od psorijaze. Psorijaza je upalna bolest kože karakterizirana pojavom dobro ograničenih, ljuskavih, eritematoznih plakova, smještenih poglavito na ekstenzornim stranama zglobova. Psorijatični artritis se zajedno s ankilozantnim spondilitisom, reaktivnim artritisom, enteropatskim artritisom i nediferenciranim spondiloartritisom ubraja u skupinu seronegativnih spondiloartritisa.(1) Učestalost psorijaze u populaciji je 2-3%, a oko 30% osoba s psorijazom razvije psorijatični artritis.(2) Prevalencija psorijatičnog artritisa naizgled raste što se velikim dijelom može pripisati učestalijem prepoznavanju. Nije poznat točan uzrok ni psorijaze ni psorijatičnog artritisa, no spoznaje brojnih istraživanja u posljednjem desetljeću postepeno rasvjetljuju dosad nejasnu etiologiju i patogenezu bolesti. Kada je psorijatični artritis izdvojen kao poseban klinički entitet, smatran je blažim oblikom artritisa, u usporedbi s reumatoidnim artritisom (RA). Dugogodišnjim praćenjem, uvidjelo se da je tijek bolesti teži nego što je predmnijevano. PsA značajno narušava funkcionalne sposobnosti i kvalitetu života bolesnika, a u 2% bolesnika ima izrazito agresivan i mutilirajući tijek.(1) Osim heterogene manifestacije artritisa, povezan je s različitim izvanzglobnim manifestacijama i komorbiditetima. Sve zajedno rezultira smanjenom kvalitetom života i višim mortalitetom bolesnika s PsA u usporedbi s općom populacijom.

## 2. Epidemiologija

O incidenciji i prevalenciji psorijatičnog artritisa se može govoriti na razini opće populacije ili u skupini osoba s psorijazom. Gledajući opću populaciju, prevalencija psorijatičnog artritisa varira od 0.06% do 0.25% u SAD-u ,a u Europi od 0.05% do 0.21% te nije česta bolest.(3) U retrospektivnoj populacijskoj studiji Wilson i sur. su 2009. godine izračunali godišnju incidenciju psorijatičnog artritisa 7.2/100 000 stanovnika.(4) Psorijaza je jedna od češćih bolesti kože, a zahvaća 2-3% opće populacije. Epidemiologija psorijatičnog artritisa u osoba s psorijazom je bila predmet



brojnih studija, no podatci u literaturi variraju među istraživanjima te su obično širokog raspona. Primjer je podatak o prevalenciji upalnog artritisa u psorijatičara od 6 do 42%, kako navodi Gladman u svom radu iz 2005. godine.(2) Više je uzroka ovoj diskrepanci. Donedavno nisu postojali ujednačeni kriteriji na globalnoj razini o kliničkoj dijagnozi psorijatičnog artritisa, stoga je u velikom broju istraživanja kombinacija psorijaze i artritisa izjednačena s psorijatičnim artritisom. Time se isključuje mogućnost postojanja drugih artritisa pr. RA u bolesnika s psorijazom i precjenjuje se prevalencija PsA.(5) Nadalje, većina provedenih epidemioloških istraživanja su presječna istraživanja s malim brojem sudionika.

Dva epidemiološka istraživanja psorijatičnog artritisa u kojima su kod postavljanja kliničke dijagnoze psorijatičnog artritisa korišteni globalno prihvaćeni, visokoosjetljivi i visokospecifični CASPAR kriteriji pokazuju prevalenciju psorijatičnog artritisa od 13.8% svih osoba s psorijazom (5) te kumulativnu incidenciju tijekom 20-ogodišnjeg razdoblja od 7.5%.(4) Prosječna dob u kojoj se bolest pojavljuje je 4. desetljeće, a žene i muškarci su podjednako zahvaćeni.(2) Ipak, u pojedinim studijama je nađen nešto veći rizik obolijevanja u muškaraca nego u žena.(4)

### **3. Etiologija**

Kao i većina reumatskih bolesti, psorijatični artritis je uzrokovan kombinacijom i međudjelovanjem većeg broja genetskih i okolišnih čimbenika koji djeluju posredovanjem različitih imunoloških mehanizama. Iako je brojnim istraživanjima utvrđen jedan dio uzročnih čimbenika, razumijevanje etiopatogeneze psorijatičnog artritisa je još uvijek nepotpuno.

#### **3.1. Genetski čimbenici**

Na ulogu genetskih čimbenika u nastanku bolesti ukazuje učestalije obolijevanje srodnika oboljele osobe u odnosu na opću populaciju. Povećani rizik za pojavu PsA unutar obitelji su zamijetili još Moll i Wright 1973.godine, a u nedavno provedenom istraživanju rekurentni omjer rizika, omjer prevalencije u srodnika prvog

koljena i prevalencije u općoj populaciji, za psorijatični artritis je iznosio 30.4, što upućuje na jaku nasljednu komponentu.(6) Glavnu ulogu u genetskoj predispoziciji za psorijatični artritis imaju geni kompleksa tkivne podudarnosti (MHC – engl. *major histocompatibility complex* tj. HLA u čovjeka) na kratkom kraku šestoga kromosoma. Proteini kodirani tim polimorfnim genima imaju važnu ulogu u regulaciji imunoloških reakcija. S povećanim rizikom razvoja psorijatičnog artritisa vezani su HLA geni 1. razreda: HLA-B\*08, HLA-B\*27, HLA-B\*38, HLA-B\*39 i HLA-C\*0602. Alel HLA-C\*0602 je prisutan u više od 50% osoba s psorijazom, a povezan je i s psorijatičnim artritismom, ali u manjem opsegu. HLA-B\*27 i HLA-B\*39 su povezani s psorijatičnim artritismom, ali ne i s psorijazom u odsutnosti artritisa.(7) Prisutnost određenih alela je povezana i s fenotipom PsA pa se tako HLA-B\*27 povezuje sa zahvaćenošću aksijalnog skeleta, a HLA-B\*38 i HLA-B\*39 s perifernim poliartritismom.(8) Na istom kromosomu se nalazi i sljedeći gen kandidat, a to je gen za promotor TNF $\alpha$ . Na važnu ulogu njegovog produkta u patofiziologiji PsA upućuje povišena koncentracija TNF $\alpha$  u serumu i sinovijalnoj tekućini u bolesnika s PsA, a dodatna potvrda je dobar odgovor na terapiju TNF $\alpha$  blokatorima. Meta-analizom studija povezanosti TNF $\alpha$  polimorfizama je utvrđena značajna povezanost polimorfizma -238(A) i PsA.(9)

Veliki napredak u identifikaciji genskih lokusa povezanih s PsA omogućavaju cjelogenomske studije povezanosti (GWAS – engl. *genome-wide association studies*), čiji rezultati omogućavaju i bolje razumijevanje patofiziologije PsA. Cjelogenomskim studijama povezanosti je definitivno utvrđena veza IL-23a lokusa i PsA.(10) Od osobitog je značaja tako pronađena veza PsA i TRAF3IP2 genskog lokusa. Protein kodiran tim genom, Act1, ima važnu ulogu u Th17 posredovanom upalnom odgovoru koji uključuje aktivaciju NF $\kappa$ B faktora ovisnu o IL-17.(11) Važnost dva prethodno navedena otkrića je detaljnije opisana u sljedećem poglavlju.

### **3.2. Okolišni i drugi rizični čimbenici**

Prema klasičnim teorijama patogeneze psorijatičnog artritisa, pokretač upalnog procesa je neki okolišni čimbenik koji djeluje kao okidač u genetski predisponiranog pojedinca.(3) Nastanak PsA se najčešće dovodi u vezu s mehaničkom traumom i infekcijom. Na ulogu mehaničke traume upućuje nekolicina

prikaza slučajeva i retrospektivna istraživanja slučajeva i kontrola, a predloženi mehanizam djelovanja je tzv. duboki Koebnerov fenomen. Radi se zapravo o dubokotkivnom ekvivalentu Koebnerovog fenomena – pojave psorijatičnih plakova u području mehaničkog oštećenja dotad nepromijenjene kože, koji bi mogao biti uzrok entezitisa i artritisa.(12) Ostali okolišni rizični čimbenici povezani s nastankom PsA su: infekcije koje zahtijevaju antibiotsko liječenje, fizička trauma, zahtjevan fizički rad, dizanje teških predmeta, rekurentne oralne ulceracije, rubela imunizacija i preseljenje.(13) Od ostalih čimbenika rizika se izdvaja pretilost, budući da se radi o čimbeniku rizika na koji je moguće utjecati. Relativni rizik nastanka PsA je veći, i među bolesnicima s psorijazom i među općom populacijom, što je veći indeks tjelesne mase. Smatra se da je uloga tjelesna težine dvostruka. S jedne strane, masno tkivo je važan izvor adipokina, proupalnih citokina koje luče adipociti, čije povišene razine pridonose nastanku upalnog procesa, a s druge strane, veća tjelesna težina rezultira i većim mehaničkim opterećenjem nosećih zglobova, što bi isto moglo pridonositi nastanku upale.(14)

U bolesnika s manifestnom psorijazom težina bolesti tj. raširenost kožnih promjena i njihova lokacija je čimbenik rizika za nastanak PsA. Nije jasno je li zahvaćenost noktiju, koja je isto tako povezana s nastankom PsA, čimbenik rizika ili rana manifestacija bolesti.(3)

## **4. Patogeneza**

Dvije su dominantne hipoteze o patogenezi psorijatičnog artritisa. Prema prvoj hipotezi, PsA je klasična autoimuna bolest, a imunološka reakcija usmjerena na vlastite antigene je pokrenuta nekim okolišnim čimbenikom u genetski predisponiranih osoba. Većina gena koji su povezani sa sklonošću razvoja autoimunih bolesti su geni kompleksa tkivne podudarnosti (HLA) . Razlog za to je imunoregulacijska uloga HLA kompleksa u odabiru repertoara klonova limfocita T prilikom njihovog sazrijevanja u timusu. Prisutnost određenih HLA alela može rezultirati nastankom autoreaktivnih limfocitnih klonova tj. klonova koji u određenim okolnostima mogu biti podraženi vlastitim antigenom, a koji bi u normalnim okolnostima propali prilikom sazrijevanja u timusu. Neaktivne, „tihe“, autoreaktivne

klonove limfocita T, čije je postojanje u organizmu uvjetovano genskom podlogom, može aktivirati okidač iz okoliša pr. infekcija. Time se pokreće imunološka reakcija i nastaju izvršni čimbenici (stanice ili protutijela) koji reagiraju s vlastitim antigenima.(15) Središnju ulogu u patogenezi PsA imaju autoreaktivni klonovi CD8+ limfocita T. U prilog tome govore zapažanja o *de novo* pojavi PsA u bolesnika zaraženih HIV-om, čija je prominentna značajka deplecija pomoćničkih ( CD4+ ) limfocita T. Povezanost HLA gena I. razreda s nastankom PsA također upućuje na ulogu CD8+ limfocita T, budući da oni prepoznaju antigene upravo u kompleksu s HLA molekulama I.razreda.(16) Nadalje, u istraživanju u kojem su analizirane populacije limfocita T u sinovijalnoj tekućini bolesnika s PsA, citotoksični CD8+ limfociti T su bili dominantna populacija limfocita i značajno povišeni u odnosu na razine u bolesnika s RA.(17) Jedan od predloženih mehanizama aktivacije CD8+ limfocita je putem signala urođene imunosti, preko NK receptora i Toll-like receptora. Aktivirani CD8+ limfociti se vežu na ciljne antigene, nakon čega se posredovanjem transkripcijskih faktora NF- $\kappa$ B i aktivacijski protein-1 (Act-1) pokreće upalna reakcija u tkivima u kojima su ciljni antigeni ekspimirani (koža, sinovijalna membrana, enteze, zglobna kapsula).(16) Jedno od primarnih ciljnih tkiva PsA je sinovijalna membrana. Dominantne histopatološke značajke sinovijalne membrane zglobova zahvaćenih psorijatičnim artritismom su naglašena neovaskularizacija, prevladavajući mononuklearni upalni infiltrat (limfociti T, limfociti B i plazma stanice, makrofagi) i blaga hiperplazija sinoviocita. Navedene značajke su karakteristične i za ostale spondiloartropatije, a razlikuju se od nalaza zglobova zahvaćenih RA.(18) Važnu ulogu u upalnoj reakciji imaju i druge stanice urođene i stečene imunosti te citokinski okoliš, a u zahvaćenom sinovijalnom tkivu nađene su povišene razine proupalnih citokina IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  i IL-17.(16) O ulozi citokina koji su nove terapijske ciljne mete i njihovom signalnom putu će biti više govora u sljedećem potpoglavlju.

Prema drugoj hipotezi, primarna lezija i ishodište upalne reakcije u svim spondiloartropatijama, uključujući PsA, je entezitis, a zahvaćanje sinovije je sekundarno i posljedica je lokalnog oslobađanja upalnih medijatora u području enteza. (19) Mogući pokretač entezitisa je mikrotrauma u području enteza koje su izložene velikom biomehaničkom opterećenju.(20) Istraživanje mikroanatomske podloge daktilisa, još jedne prominentne značajke PsA, također govori u prilog ovoj hipotezi. Visokorezolucijskim MR snimkama su nađene upalne promjene anularnih ligamenta fleksornih tetiva, koji predstavljaju tzv. „funkcijske“ enteze, te bi upravo te

promjene mogle biti preteča fleksornog tenosinovitisa, koji se klasično navodi kao anatomska podloga daktilitisa.(21) Primarnu ulogu entezitisa dodatno potvrđuju životinjski modeli psorijatičnog artritisa.

#### **4.1. Uloga IL-23/ Th17 osi**

Nekoliko je istraživanja uputilo na moguću važnu ulogu IL-23/Th17 osi u patogenezi PsA. Indikativni su bili rezultati cjelogenomskih studija povezanosti kojima je utvrđena veza polimorfizama pojedinačnog nukleotida gena za IL-23 i gena za Act1, adaptorski protein ključne uloge u IL-17 signalnom putu, s PsA. Nadalje, u sinovijalnoj tekućini i perifernoj krvi bolesnika s PsA su nađene povišene razine Th17 stanica i IL-17 u ranoj i uznapređovaloj fazi bolesti, koje su ujedno korelirale s aktivnošću bolesti.(22) U sinovijalnoj tekućini bolesnika s PsA su, u odnosu na perifernu krv, nađene i povišene razine IL-17+ CD8+ stanica, čija je razina korelirala sa stupnjem progresije bolesti.(23) Konačno, jedno od prominentnih obilježja PsA su erozije periartikularne kosti što upućuje na ulogu osteoklasta u patogenezi bolesti, a jedan od stimulatora osteoklastogeneze je upravo IL-23/IL-17 os.(24) IL-23 je heterodimerni citokin građen od p19 i p40 podjedinice, a potonju sadrži i IL-12. Pretežno ga luče makrofagi i dendritičke stanice, a receptor na koji se veže je eksprimiran na površini limfoidnih stanica, dendritičkih stanica, monocita i makrofaga. Ima središnju ulogu u usmjeravanju diferencijacije pomoćničkih CD4+ limfocita u Th17 subpopulaciju.(24) IL-17, čiji su dominantni izvor upravo Th17 limfociti, je važan proupalni citokin, čija se uloga u patogenezi brojnih bolesti tek rasvjetljava. Učinke ostvaruje vezanjem za IL-17R receptor, izražen na površini različitih vrsta stanica pr. monocita, limfocita, keratinocita, sinoviocita i fibroblasta. (24) Najvažniji od njegovih mnogobrojnih učinaka su: stimulacija osteoklastogeneze i indukcija lučenja drugih proupalnih citokina i kemokina s brojnim sekundarnim učincima.(25) Uzimajući u obzir sve navedeno, ne iznenađuje da je upravo inhibicija signalnog puta IL-17, bilo da se radi o izravnoj inhibiciji IL-17 ili inhibiciji IL-23, jedan od novih terapijskih pristupa u liječenju PsA.

## 5. Klinička slika

Prvi simptomi psorijatičnog artritisa se obično javljaju u četvrtom desetljeću. Manifestna psorijaza prethodi pojavi PsA u 60-70% bolesnika, u manjem postotku (15- 20%) zahvaćenost zglobova prethodi pojavi kožnih promjena, a u trećoj se grupi psorijaza i PsA javljaju unutar godinu dana.(26) Psorijatični artritis je izrazito heterogena bolest u pogledu težine i stupnja onesposobljenosti, obrasca zahvaćanja zglobova i izvanzglobnih manifestacija. Pet glavnih sastavnica kliničke slike su: periferni artritis, aksijalna bolest, entezitis, daktilitis i zahvaćenost kože i noktiju.(27) Budući da je sistemna bolest, često se javljaju opći simptomi kao što su umor, malaksalost i povišena temperatura.(28)

### 5.1. Periferni artritis

Upala perifernih zglobova je primarno obilježje psorijatičnog artritisa. Znakovi i simptomi perifernog artritisa su tipični za inflamatorne artritis te uključuju: bol koja je jača u mirovanju, a opada s povećanjem stupnja aktivnosti, jutarnju ukočenost koja traje dulje od 30 minuta, oteklinu i crvenilo. Upala može zahvatiti bilo koji zglob, no najčešće su zahvaćeni zglobovi šaka i stopala, a zatim koljena, zapešća, gležnja i ramena. Izolirano zahvaćanje distalnih interfalangealnih zglobova je prisutno u 5 do 10% pacijenata.(27) Klinička podjela PsA prema Mollu i Wrightu iz 1973.godine se temelji na razlikama zglobnih manifestacija u navedenih 5 oblika:

1. Klasični oblik sa zahvaćenih noktima i distalnim zglobovima prstiju
2. Mutilirajući artritis s osteolizom falangi
3. Simetrični poliartritis nalik RA
4. Asimetrični monoartritis/oligoartritis (često pridružen daktilitis)
5. Periferni artritis s tipičnim AS

Asimetričnom obliku koji zahvaća manje od 4 zglobova (oligoartritis) je u velikom broju slučajeva pridružen i daktilitis, a prema Mollu i Wrightu to je najčešći oblik bolesti. Simetrični poliartritis od reumatoidnog artritisa razlikuje negativan laboratorijski nalaz reumatoidnog faktora. Karakteristika klasičnog oblika je predominantno zahvaćanje

distalnih interfalangealnih zglobova. U najtežem, mutilirajućem obliku je izražena osteoliza falangi s posljedičnim teškim deformacijama.(29)

Navedena klinička podjela nije od velikog značaja jer se obrazac zahvaćenosti zglobova mijenja tijekom vremena, što je i razlog varijabilnih rezultata epidemioloških studija o učestalosti pojedinih obrazaca. U brojnim je studijama pokazano da broj zahvaćenih zglobova ovisi o duljini trajanja bolesti tj. što bolest dulje traje, broj zahvaćenih zglobova se u pravilu povećava. Stoga je s duljim trajanjem bolesti poliartritis sve učestaliji, dok je u ranijim stadijima bolesti najčešći oblik oligoartritis.(2) U studiji sa 147 sudionika prilikom postavljanja dijagnoze 49% bolesnika je imalo oligoartritis, a 39% poliartritis.(30) Asimetričan obrazac zahvaćanja zglobova bio je prisutan kod 78% bolesnika. No, što je broj zahvaćenih zglobova veći, vjerojatnije je i da će zahvaćanje biti simetrično.(31)

## **5.2. Aksijalna bolest**

Psorijatični artritis se klasifikacijski ubraja u skupinu seronegativnih spondiloartropatija te iako je, kao što je već navedeno, periferni artritis primarna značajka psorijatičnog artritisa, u više od 50% bolesnika prisutni su i simptomi aksijalnog artritisa, odnosno spondilitisa i sakroileitisa.(32) U većini slučajeva, aksijalna manifestacija bolesti je prisutna zajedno s perifernim artritismom, a izolirana je pojava u samo 2-4% bolesnika.(27) Zahvaćanje aksijalnog skeleta nije uvijek simptomatsko, čemu u prilog govori nalaz radiografskih promjena kralježnice i sakroilijakalnih zglobova u bolesnika bez simptoma od strane aksijalnog skeleta.(33) Simptomi bolesti su slični simptomima ankilozantnog spondilitisa te uključuju: bol upalnog karaktera, u projekciji sakroilijakalnih zglobova, lumbalnom, torakalnom ili cervikalnom dijelu kralježnice, koja može buditi bolesnika u drugoj polovici noći, pogoršava se u mirovanju, a smanjuje s povećanjem stupnja aktivnosti i dobro reagira na nesteroidne antireumatike; jutarnju ukočenost u trajanju duljem od 30 minuta, a može biti prisutna i ograničenost pokreta kralježnice. Terapeutske intervencije, o kojima će biti više riječi u posebnom poglavlju, imaju dobar učinak na ublažavanje boli u cervikalnom i lumbalnom dijelu kralježnice, ali se pokretljivost kralježnice, osobito pokret laterofleksije i mobilnost cervikalnog dijela, s vremenom smanjuju.(32) Progresija bolesti je sporija nego kod ankilozantnog spondilitisa te se

općenito smatra da je psorijatični spondilitis blaža od te dvije bolesti.

### 5.3. Entezitis

Entezitis označava upalu u području hvatišta tetiva, ligamenata, fascija i zglobnih čahura za kost. Prominentna je značajka svih spondiloartropatija, osobito psorijatičnog artritisa, a već je ranije spomenuta njegova važna uloga u patofiziologiji PsA. Klinički je entezitis prepoznatljiv u slučaju zahvaćanja površinskih enteza, a one čine samo dio brojnih koštanih insercija tetiva, ligamenata i fascija. Prisutan je u otprilike trećine pacijenata s PsA. Područje iznad zahvaćenih enteza je bolno i osjetljivo na palpaciju, a oteklina može i ne mora biti prisutna pa je prepoznavanje kliničkim pregledom otežano.(34) U kohorti pacijenata u vrlo ranoj fazi PsA, kliničkim je pregledom entezitis detektiran u 23% pacijenata, a scintigrafijom i ultrazvukom u čak 36% pacijenata.(35) Hvatišta Ahilove tetive i plantarne fascije se često navode kao najčešće zahvaćene lokacije, a osim njih mogu biti zahvaćena i brojna druga hvatišta pr. u području ramenog obruča, epikondila humerusa, kralježnice (hvatišta paravertebralne muskulature), kondila femura, zdjelice i koljena. Za ocjenu raširenosti entezitisa postoji nekoliko mjernih indeksa: MEI ( Mander/ Newcastle Enthesitis Index), MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score), SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) i LEI (Leeds Enthesitis Index). Većina je originalno namijenjena za AS, no LEI je razvijen specifično za evaluaciju entezitisa u sklopu PsA. Jednostavan je za izvođenje i uključuje klinički pregled (inspekcija i palpacija) samo 6 enteza: lateralne epikondile humerusa, medijalne kondile femura i hvatišta Ahilovih tetiva.(36) Entezopatija je vrlo česta i u osoba koje boluju od psorijaze te bi neke karakteristike zahvaćenih enteza, koje je potrebno dodatno istražiti, mogle biti prediktor razvoja PsA.(34)

### 5.4. Daktilitis

Daktilitis, difuzna upala prstiju, je izvanzglobna manifestacija PsA te je jedna od prominentnih značajki, ne samo PsA, već cijele skupine spondiloartropatija. Učestala je pojava pa je tako tijekom 22-ogodišnjeg praćenja 537 pacijenata, daktilitis dijagnosticiran u 48% pacijenata.(37) Zbog visoke specifičnosti i



zadovoljavajuće osjetljivosti nalazi se u novim CASPAR dijagnostičkim kriterijima PsA. Klinički se prezentira kobasičastom, bolnom oteklinom i crvenilom cijelog prsta („kobasičasti prst“) i smanjenom pokretljivošću, a zahvaća prste na rukama i nogama.(38) Obično je asimetrično zahvaćeno nekoliko prstiju na rukama i /ili nogama. Češće zahvaća nožne od prstiju na rukama, a u oba slučaja je najčešće zahvaćen drugi prst.(39) U podlozi daktilitisa je tenosinovitis fleksornih tetiva prstiju sa širenjem upale na okolna meka tkiva.(40) Može se dijagnosticirati kliničkim pregledom, a značajan je kao mogući marker težine bolesti budući da su u zglobovima prsta zahvaćenog daktilitisom u odnosu na zglobove nezahvaćenih prstiju nađene opsežnije erozivne promjene.(37)

## 5.5. Promjene na koži i noktima

Kožne lezije koje nalazimo u sklopu psorijatičnog artritisa su tipične psorijatične promjene. Kao što je već navedeno, u većine bolesnika su prisutne prije pojave psorijatičnog artritisa. Više je tipova psorijaze: vulgarna, inverzna, eruptivna i generalizirana pustularna psorijaza, palmoplantarna pustuloza te eritrodermija. Najčešći tip, koji nalazimo u 90% slučajeva, je vulgarna psorijaza (*psoriasis vulgaris*). Temeljna kožna promjena vulgarne psorijaze je ovalna eritematozna papula ili plak, dobro ograničena od okolne kože i prekrivena srebrnastim ljuskama. Predilekcijska mjesta na kojima se promjene pojavljuju su: ekstenzorne površine laktova i koljena, vlasište, lumbosakralno područje i periumbilikalna regija. Mogu biti asimptomatične ili praćene svrbežom. Pojava promjena na intertriginoznim predjelima je karakteristika inverzne psorijaze, a promjene na tim mjestima su obično sjajne i crvene, bez ljuskanja. Eruptivna psorijaza (*psoriasis guttata*) je akutni oblik psorijaze, koji se obično pojavljuje u dječjoj dobi i adolescenciji, u prosjeku 2 tjedna nakon preboljenog streptokoknog tonzilofaringitisa ili virusne infekcije, a karakterizirana je pojavom sitnih papula. Generaliziranu pustularnu psorijazu karakterizira pojava malih, sterilnih pustula na bolnoj, upaljenoj koži i povišena temperatura, a često joj prethodi infekcija. U palmoplantarnoj pustulozi se na dlanovima i tabanima nalaze žuto-smeđe sterilne pustule. Kako su u otprilike četvrtine bolesnika prisutne i promjene karakteristične za vulgarnu psorijazu, nejasno je radi li se o posebnom podtipu ili komorbiditetu. U eritrodermiji je zahvaćena površina cijelog tijela. Distrofične promjene noktiju nalazimo u oko 50% bolesnika s psorijazom, a taj postotak je još i viši u bolesnika s

psorijatičnim artritismom. Tipične promjene noktiju su: brazdanje i stvaranje punktiformnih udubina na površini nokta, oniholiza (odvajanje ploče nokta od podloge), žuto-narančaste subungualne diskoloracije („uljne“ mrlje) i distrofija. (41) Opsežnost promjena na noktima korelira i s težinom kožnih promjena i s težinom zglobne bolesti.(42)

Uz navedene značajke, psorijatični artritis karakterizira pojava drugih ekstraartikularnih manifestacija što je karakteristično za cijelu grupu seronegativnih spondiloartropatija. U prvoj studiji u kojoj su promatrane značajke izvanzglobnih manifestacija u kohorti bolesnika s PsA, zabilježena je njihova prevalencija od čak 49%. Najčešće su zahvaćene strukture oka, gastrointestinalni trakt, kardiovaskularni sustav i genitourinarni trakt.(43)

## **6. Dijagnoza**

Jedinstveni dijagnostički test za PsA ne postoji, već su ciljana anamneza i detaljan klinički pregled temeljni i nezaobilazni koraci u postavljanju dijagnoze. Simptomi i znakovi koji upućuju na PsA su opisani u poglavlju o kliničkoj prezentaciji. Klinički pregled upotpunjuju laboratorijske i radiološke pretrage koje mogu pomoći u potvrđivanju dijagnoze. Nalazi laboratorijskih pretraga nisu specifični za PsA, a neke od njih se prvenstveno koriste da bi se isključile druge bolesti. Vrijednosti upalnih parametara, sedimentacije eritrocita (SE) i C-reaktivnog proteina (CRP), su povišene u samo 50% pacijenata pa nisu osobito korisni u postavljanju dijagnoze. No, ukoliko su inicijalne vrijednosti upalnih parametara povišene, praćenje njihovih vrijednosti je korisno u procjeni aktivnosti bolesti i procjeni učinka terapije.(44) PsA pripada skupini seronegativnih spondiloartropatija i negativan nalaz reumatoidnog faktora (RF) je smatran njegovim glavnim laboratorijskim obilježjem, no utvrđeno je da se RF može naći u 5 – 13% pacijenata s PsA. U sličnom postotku se mogu naći i anti-citrulinska cirkulirajuća protutijela (anti-CCP), tipično prisutna u pacijenata s RA.(45) Standardna radiološka obrada uključuje rentgensko snimanje šaka i stopala te zglobova na kojima su klinički vidljivi znakovi bolesti. Dodatno se može napraviti

ultrazvučni pregled tetiva i njihovih hvatišta. Radiološke promjene su uvijek vidljive na šakama i stopalima i karakteristične su za PsA. Najistaknutije su koštane erozije na rubnim dijelovima zglobova, koje se mogu širiti cijelom zglobnom površinom i time proširiti zglobni prostor, a mogu se širiti i od zglobnog prostora što dovodi do erozije enteza. Uz erozije su uvijek prisutne i proliferativne koštane promjene, a koštana mineralizacije je očuvana i kada erozivne promjene uznapreduju. U 50% bolesnika su prisutne promjene sakroilijakalnih zglobova, koje su u većini slučajeva bilateralne i asimetrične. Ultrazvukom se koštane promjene slabo vizualiziraju, ali je osjetljiv u detekciji sinovitisa. Druge slikovne metode, kao što su CT i MR, se također mogu primjenjivati u dijagnostičkoj obradi. (46) Danas se u postavljanju dijagnoze PsA koriste široko prihvaćeni CASPAR (*Classification of Psoriatic ARthritis*) klasifikacijski kriteriji, originalno namijenjeni za odabir sudionika u kliničkim istraživanjima o PsA. Pacijent zadovoljava CASPAR kriterije ako uz upalnu bolest zglobova, kralježnice ili enteza ima barem 3 boda iz 5 kategorija navedenih u tablici 1:

Tablica 1. CASPAR kriteriji

1. Psorijaza	a) trenutno prisutne promjene	2 boda
	b) pozitivna osobna anamneza	1 bod
	c) pozitivna obiteljska anamneza	1 bod
2. Psorijatične promjene noktiju		1 bod
3. Negativan nalaz reumatoidnog faktora (RF)		1 bod
4. Daktilitis (prisutan ili u osobnoj anamnezi – potvrđen od reumatologa)		1 bod
5. Jukstaartikularno stvaranje nove kosti (RTG šaka ili stopala)		1 bod

Specifičnost CASPAR kriterija je 98.7%, osjetljivost 91.4% te su jednostavni za korištenje. (47) Osjetljivost kriterija je potvrđena i u ranoj fazi PsA. (48) Valja naglasiti važnost ranog prepoznavanja bolesti, prije nego nastanu ireverzibilne promjene.

Dijagnoza u ranoj fazi bolesti omogućuje ranu intervenciju što rezultira povoljnijim ishodima liječenja. Budući da se u 60-70% slučajeva psorijatični artritis javlja u osoba koje već boluju od psorijaze, važnu ulogu u ranom dijagnosticiranju bolesti imaju dermatolozi. Edukacija dermatologa o čimbenicima rizika, simptomima i znakovima ranog PsA te nekoliko probirnih testova i upitnika, napravljenih upravo u tu svrhu, može navesti dermatologa da posumnja na pojavu PsA i pravodobno uputi bolesnika reumatologu.(44)

## 7. Liječenje

Liječenje psorijatičnog artritisa uključuje liječenje kožne i muskuloskeletne bolesti.(1) U zbrinjavanju pacijenta često je potreban multidisciplinarni tim sastavljen od reumatologa, koji vodi primarnu skrb o muskuloskeletnim manifestacijama bolesti, dermatologa, specijalista fizikalne medicine, fizioterapeuta, radnog terapeuta i dr. S obzirom na heterogenost kliničke manifestacije i težine bolesti među pacijentima, temelj terapije je individualan i sveobuhvatan pristup. Osnovni modaliteti liječenja su farmakološko i nefarmakološko liječenje. Potonje obuhvaća edukaciju pacijenta, terapijske vježbe i različite oblike fizikalne terapije. Kirurško liječenje se uglavnom odnosi na ugradnju endoproteza u uznapredovalim stadijima bolesti.(49) Liječenje je usmjereno na suzbijanje upale, ublažavanje simptoma bolesti, povećanje pokretljivosti te, dugoročno, na povećanje kvalitete života vezane uz zdravlje. Kriteriji važni kod odabira terapije su: aktivnost bolesti, kliničko očitovanje bolesti tj. strukture koje su zahvaćene (periferni zglobovi, kralježnica, enteze, koža, nokti), opće stanje bolesnika, komorbiditeti (metabolički sindrom, kardiovaskularna bolest i dr.) i lijekovi koje bolesnik već uzima.(50)

### 7.1. Farmakološka terapija

Najčešće korišteni lijekovi u terapiji PsA su nesteroidni antireumatici (NSAR) i lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti (DMARD – engl. *Disease Modifying AntiRheumatic Drugs*). NSAR su učinkoviti u ublažavanju simptoma bolesti kod bolesnika s blažim perifernim artritisom no ne djeluju na kožne simptome, štoviše mogu ih i

pogoršati.(50) Iako, putem ublažavanja boli i upale, donekle održavaju funkciju zahvaćenih zglobova, učinak NSAR na progresiju destrukcije zglobne hrskavice i okolnih kostiju je neznatan.(51)

Iz skupine lijekova koji mijenjaju tijek bolesti koriste se metotreksat, sulfasalazin i leflunomid. Indicirani su kao prva linija terapije u bolesnika s perifernim artritisom i lošim prognostičkim čimbenicima, a to su: 5 i više otečenih i/ili bolnih zglobova, radiološki vidljiva destrukcija zglobnih struktura, povišene vrijednosti reaktanata akutne faze (SE,CRP) i izvanzglobne manifestacije bolesti, osobito daktilitis.(50) Nadalje, druga su linija terapije kod pacijenata s blažim oblikom PsA koji ne reagira na primjenu NSAR. Lijek prvog izbora iz te skupine, prema preporukama stručnjaka, je metotreksat, koji ima dobar učinak i na kožne promjene.(50)

**Metotreksat** se ubraja u skupinu antimetabolita i analog je folne kiseline. Inhibicijom različitih metaboličkih procesa ometa sintezu DNK i RNK te na taj način inhibira proliferaciju imunokompetentnih i upalnih stanica.(51) Jedan je od najčešće korištenih lijekova u liječenju PsA, kao monoterapija ili, u novije vrijeme, u kombinaciji s TNF $\alpha$  inhibitorima. Osim u liječenju psorijatičnog artritisa koristi se u liječenju psorijaze, aktivnog reumatoidnog artritisa, juvenilnog idiopatskog artritisa i kao kemoterapeutik. Najčešći štetni učinci vezani uz primjenu metotreksata su mučnina i ulcerozne promjene sluznice usne šupljine. Česta je pojava i hepatotoksičnost, što se očituje porastom jetrenih transaminaza (ALT, AST).(51) Opservacijskim studijama zamijećen je dobar učinak i na zahvaćene zglobove i na kožne promjene, no podataka iz randomiziranih kontroliranih istraživanja o njegovoj djelotvornosti je malo.(52) U prvoj velikoj randomiziranoj kontroliranoj studiji Kingsleya i sur. kriteriji aktivnosti bolesti, kao što su ACR20 i PsARC, broj zahvaćenih zglobova i upalni parametri nisu bili značajno različiti u skupini pacijenata liječenih metotreksatom i u skupini koja je primala placebo, stoga se postavlja pitanje o opravdanosti njegove primjene.(53)

**Leflunomid** inhibira *de novo* sintezu pirimidina čime inhibira proliferaciju limfocita T i stvaranje autoantitijela u limfocitima B te se ubraja u skupinu imunosupresiva.(51) Indikacije za njegovu primjenu u Europi su liječenje aktivnog reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa. Učinkovit je u ublažavanju zglobnih i kožnih simptoma bolesti te se dobro podnosi. Najčešće nuspojave povezane s

primjenom leflunomida su proljev i porast ALT-a, stoga je potrebno pratiti vrijednosti jetrenih enzima prilikom terapije navedenim lijekom.(54) Zaključci randomiziranog kontroliranog istraživanja Kaltwassera i sur. su potvrđeni u prospektivnoj opservacijskoj studiji Behrensa i Finkenwirtha u kojoj je praćena primjena lijeka u bolesnika u „stvarnim“ uvjetima. Prednost leflunomida je i relativno niska cijena u usporedbi s ostalim terapijskim opcijama.(55)

**Sulfasalazin** u *in vitro* ispitivanjima smanjuje oslobađanje upalnih citokina, inhibira proliferaciju limfocita B i suprimira odgovor limfocita T na mitogene, nedovoljno poznatim mehanizmima.(51) Značajno povoljniji učinak sulfasalazina na jutarnju ukočenost, broj zahvaćenih zglobova i intenzitet boli u odnosu na placebo je dokazan u nekoliko randomiziranih studija. Djelotvornost se odnosi na periferni artritis, dok kod aksijalnog nije pokazao dobar učinak. Inferiorniji je od metotreksata što se tiče učinka na kožne promjene.(56) Koristi se i u terapiji reumatoidnog artritisa te idiopatskih upalnih bolesti crijeva. Štetni učinci koji se najčešće javljaju kod primjene sulfasalazina su mučnina, povraćanje, osip i glavobolja. Rijetko se javljaju hemolitička anemija, neutropenija i trombocitopenija.(51)

Kao dodatna terapija se, prema preporukama Europske lige protiv reumatizma iz 2015. godine, u liječenju PsA mogu koristiti i glukokortikoidi. Primjenjuju se u obliku intraartikularne injekcije, kod pacijenata s mono- ili oligoartritisom, a mogu biti učinkoviti u liječenju daktilitisa i entezitisa. Sa sistemnom primjenom glukokortikoida je potreban izniman oprez u pogledu duljine uzimanja i visine doza, zbog dobro poznatih štetnih učinaka.(50)

Učinkovitost terapije konvencionalnim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, prema nekoliko sistematskih pregleda literature, nije zadovoljavajuća.(27) No, otkriće različitih upalnih medijatora koji imaju važnu ulogu u patofiziologiji psorijatičnog artritisa, rezultiralo je i novim terapijskim opcijama, biološkim lijekovima, o čemu će biti govora u sljedećem poglavlju.

**Apremilast**, lijek novijeg datuma, je oralni inhibitor fosfodiesteraze 4 (PDE4). Koristi se u liječenju PsA i umjerene do teške psorijaze. PDE4 je izoenzim koji hidrolizira i dokida učinke sekundarnog glasnika cAMP-a (ciklički adenzin

monofosfat) u većini imunoloških stanica. Inhibicija PDE4 rezultira povišenim razinama cAMP-a unutar stanice, a među brojnim učincima cAMP-a u ovom se kontekstu mogu izdvojiti imunosupresivni i protuupalni učinci temeljeni na modulaciji ekspresije citokina.(57) Učinkovitost i sigurnost primjene ispitana je u četiri multicentrične randomizirane placebo kontrolirane kliničke studije nazvane PALACE 1, 2, 3 i 4. Najčešće nuspojave povezane s primjenom apremilasta su nuspojave od strane gastrointestinalnog trakta (mučnina, proljev).(58) Peroralni način primjene i veća učinkovitost nego klasičnih lijekova koji modificiraju tijek bolesti čine apremilast privlačnom terapijskom opcijom. No, učinkovitost je manja nego učinkovitost bioloških lijekova, s kojima je usporediv cijenom.(59) Preporuke o njegovoj primjeni nisu čvrsto određene, ali se načelno preporuča kod pacijenata u kojih primjena klasičnih DMARD-ova nije polučila rezultate, a nisu kandidati za primjenu bioloških lijekova.(50)

## **7.2. Nefarmakološka terapija**

Nefarmakološke terapijske intervencije obuhvaćaju, kao što je već navedeno, edukaciju bolesnika i njegove obitelji te različite modalitete fizikalne terapije kao što su kineziterapija, hidroterapija, elektroterapija, elektromagnetoterapija, balneoterapija, terapijski ultrazvuk i laser. Unatoč napretku farmakoterapije, fizikalna terapija je i dalje osnovni i nezamjenjiv dio liječenja psorijatičnog artritisa. Jedan od glavnih i najvrjednijih modaliteta fizikalne terapije su terapijske vježbe tj. kineziterapija, koje se, kao i ostatak terapije, individualno prilagođavaju, ovisno o funkcionalnom statusu bolesnika i kliničkoj slici. Randomiziranih kontroliranih studija o učinkovitosti pojedinih modaliteta fizikalne terapije kod bolesnika s psorijatičnim artritismom gotovo da nema, no nesporno je da se radi o intervencijama koje su učinkovite u smanjenju boli, povećanju funkcionalnih sposobnosti i prevenciji nastanka deformacija.(60)

## 8. Evaluacija uspješnosti liječenja

Evaluacija uspješnosti liječenja bolesnika s PsA se dosta razlikuje od praćenja bolesnika koji boluju od drugih bolesti. Budući da je potrebno procijeniti učinak terapije na brojne manifestacije bolesti i na stupanj onesposobljenosti bolesnika u cjelini, evaluacija je često složen postupak. Temelji se na različitim generičkim upitnicima, postupnicima za praćenje dinamike promjena i na mijenama brojčanih vrijednosti pridruženih, po točno utvrđenim pravilima, pojedinim kliničkim i funkcijskim nalazima. Iste metode se koriste za praćenje različitih reumatskih bolesti, a malo je onih koje su specifično namijenjene praćenju psorijatičnog artritisa. Psorijatični artritis, slično kao i druge reumatske bolesti, značajno umanjuje funkcionalnu sposobnost bolesnika, što otežava obavljanje svakodnevnih aktivnosti i narušava kvalitetu života. U procjeni mogućnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti i kvalitete života koriste se različiti upitnici, a najviše se koristi Health Assessment Questionnaire (HAQ). Jednostavan je za korištenje, a pruža dobar uvid u fizičku sposobnost bolesnika. Sastoji se od velikog broja pitanja o različitim aktivnostima svakodnevnog života (pr. odijevanje, osobna higijena, hodanje, dizanje predmeta, usisavanje), a bolesnik odgovara može li ih obaviti i kako ih (bez ili uz teškoće) obavlja. Još jedan od upitnika koji se uglavnom koristi u anketiranju bolesnika je Medical Outcome Study Short Form 36 (SF-36), u sklopu kojeg se procjenjuju fizičke, mentalne i socijalne funkcije bolesnika. Nadalje, u procjeni aktivnosti bolesti se koristi Disease Activity Score 28 (DAS28). Izračun se sastoji od procjene stanja 28 zglobova, s obzirom na oteklinu i bolnost zglobova. Dobivenom broju se dodaje vrijednost SE ili CRP-a i intezitet boli na VAS te se određenim računskim postupkom izračuna vrijednost DAS28. Uobičajeno u praćenju aktivnosti bolesti je i određivanje ACR kriterija (American College of Rheumatology). Originalno su bili namijenjeni za RA, ali se danas koriste u više upalnih reumatskih bolesti. ACR kriteriji za procjenu aktivnosti bolesti su navedeni u tablici 2:



Tablica 2. ACR kriteriji

1.	Broj otečenih zglobova
2.	Broj bolnih zglobova
3.	Bolesnikova procjena intenziteta boli na VAS
4.	Bolesnikova procjena opće aktivnosti bolesti na VAS
5.	Bolesnikova procjena fizičke sposobnosti
6.	Liječnikova procjena aktivnosti bolesti na VAS
7.	Vrijednost SE ili CRP

Zadovoljenje ACR20 kriterija (pozitivan ACR20 odgovor) se definira kao minimalno 20%-tno smanjenje broja otečenih i bolnih zglobova uz minimalno 20%-tno poboljšanje u najmanje 3 od preostalih 5 kriterija. U ACR50 poboljšanje je 50%, a u ACR70 70%. ACR kriteriji se često koriste kao primarna mjera ishoda u randomiziranim kontroliranim istraživanjima u kojim se ispituje učinkovitost lijekova.(61)

Promjene u sklopu psorijatičnog artritisa se, osim na zglobovima, nalaze i na koži, noktima, prstima, entezama, i za svaku stavku postoje različite metode praćenja. Za praćenje proširenosti psorijatičnih promjena na koži često se koristi Psoriasis Area and Severity Indeks (PASI) koji se zbog složenosti češće koristi u kliničkim istraživanjima nego što je u svakodnevnom radu.(36) Osim procjene kliničkih parametara, koriste se i različite metode ocjenjivanja radioloških promjena. Najčešće korištena je originalna ili modificirana Sharpova metoda, u kojoj se boduje veličina erozija i veličina suženja zglobnog prostora za zglobove šaka i stopala. Praćenjem ukupnog zbroja se utvrđuje stupanj radiološke progresije bolesti. Svi dostupni alati omogućuju objektivniju procjenu i usporedbu stanja bolesnika u različitim fazama bolesti i procjenu uspješnosti liječenja. Nisu namijenjeni niti se koriste samo u okviru kliničkih istraživanja, već su sastavni dio reumatološkog kliničkog pregleda u svakodnevnoj praksi.(61)

## 9. Biološka terapija

Biološki lijek, prema definiciji HALMED-a (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode), označava pripravak čija se djelatna tvar proizvodi ili izlučuje iz biološkog izvora (čovjek, životinja, mikrobiološki organizam). U tu skupinu lijekova se ubrajaju imunološki lijekovi (cjepiva, toksini, serum), lijekovi dobiveni iz ljudske krvi ili plazme (albumini, imunoglobulini), lijekovi dobiveni biotehnološkim postupcima (uključuju korištenje živih sustava ili organizama) i lijekovi koji se temelje na genskoj terapiji, terapiji somatskim stanicama ili tkivnom inženjerstvu.(62) No, danas se pod pojmom „biološki lijek“ uglavnom misli na lijek dobiven biotehnološkim postupcima tj. tehnologijom rekombinantne DNK, u živim stanicama. Era biološke terapije upalnih reumatskih, ali i drugih bolesti pretpostavljene autoimune etiologije pr. idiopatske upalne bolesti crijeva, počela je u 90-im godinama prošlog stoljeća. Rezultat je napretka u razumijevanju podloge nastanka navedenih bolesti i napretka u tehnološkim mogućnostima sinteze specifično usmjerenih protutijela.(63) Biološki lijekovi u terapiji upalnih reumatskih bolesti su, po svom sastavu, rekombinantni proteini usmjereni na različite molekule koje sudjeluju u upalnom procesu. Razlikujemo monoklonska protutijela, rekombinantne citokine i inhibitore citokina te fuzijske proteine topljivih receptora (pr. receptor za  $\text{TNF}\alpha$ ). (64) Većina bioloških lijekova koji se koriste u terapiji PsA su monoklonska protutijela, homogeni imunoglobulini specifični za jedan, isti antigen. Antigeni na koje su usmjerena spomenuta protutijela, u slučaju PsA i drugih upalnih reumatskih bolesti, su različiti upalni citokini.(65) Prvi lijekovi iz ove skupine su bili  $\text{TNF}\alpha$  inhibitori, a danas je lepeza terapijskih opcija znatno šira.(63) U nastavku će biti govora o mehanizmima djelovanja i učinkovitosti nekih bioloških lijekova.

### 9.1. Lijekovi koji inhibiraju aktivnost $\text{TNF}\alpha$

Čimbenik tumorske nekroze alfa (Tumor Necrosis Factor alpha,  $\text{TNF}\alpha$ ) ubrajamo u skupinu proupalnih citokina, niskomolekularnih glikoproteina koji posreduju međustaničnu komunikaciju. U prvom ga redu luče monociti i makrofagi, ali

i druge upalne stanice pr. limfociti T. Mnogobrojne proupalne i imunomodulacijske funkcije TNF $\alpha$  ostvaruje putem dvije vrste transmembranskih receptora (RI i RII). Receptori se razlikuju po građi unutarstaničnog dijela, vezanju različitih adaptorskih molekula i signalnim putevima koje pokreću. Ishod aktivacije receptora može biti aktivacija transkripcijskih čimbenika (NF- $\kappa$ B i AP-1) koji aktiviraju gene za sintezu proupalnih citokina i drugih medijatora upale, ali i programirana smrt stanice (apoptoza). Ciljne stanice TNF $\alpha$  su brojne, a najvažniji učinci su: kemotaktično djelovanje na neutrofile i monocite, stimulacijski učinak na koštanu srž, povećanje prijanjanja i prolaska upalnih stanica u upalnom području indukcijom adhezijskih molekula na endotelu i leukocitima, poticanje sinteze proteina akutne faze u jetrima i poticanje sinteze drugih proupalnih citokina (IL-1, IL-6).(25) Nadalje, posrednik je ključnih procesa upalne destrukcije zglobova: razaranja zglobne hrskavice indukcijom metaloproteinaza (proteolitičkih enzima) i resorpcije kosti aktivacijom osteoklasta. Sukladno navedenom, lijekovi koji inhibiraju aktivnost čimbenika tumorske nekroze djeluju protuupalno, smanjuju upalnu aktivnost u sinovijalnoj membrani i sprječavaju razaranje zglobnih struktura te smanjuju upalnu aktivnost u koži. Trenutačno postoji 5 inhibitora TNF $\alpha$ : etanercept, adalimumab, infliksimab, golimumab i certolizumab pegol, a svi su dostupni u Hrvatskoj. Imaju isti mehanizam djelovanja – vežući TNF $\alpha$  sprječavaju njegovo vezanje za receptore i posljedične proupalne učinke, no razlikuju se građom.

**Etanercept** je rekombinantni dimerični fuzijski protein koji se sastoji od izvanstaničnog dijela TNF $\alpha$  receptora p75 vezanog za konstantnu regiju (Fc) humanog IgG1. Oponaša djelovanje solubilnog receptora RII, koji se može otpuštati s membrane u izvanstaničnu tekućinu i negativnom povratnom spregom kočiti djelovanje TNF $\alpha$ . Jedini je TNF $\alpha$  inhibitor koji nije monoklonsko protutijelo.(51) Prva randomizirana kontrolirana studija u kojoj je evaluirana klinička učinkovitost etanercepta bila je studija Mease-a i sur. iz 2000.godine. Rezultati te studije su potvrđeni u većoj, 24-otjednoj multicentričnoj dvostruko slijepoj placebo kontroliranoj studiji koja je uključila 205 pacijenata. U procjeni učinkovitosti etanercepta uspoređivano je nekoliko kliničkih parametara između etanercept i placebo skupine: postizanje ACR20 odgovora kao primarna mjera učinkovitosti, postizanje ACR 50, 70 i PsARC (PsA Response Criteria) odgovora; Psoriasis Area and Severity Indeks (PASI 50 i 75) kao mjera učinkovitosti za psorijazu; procjena

kvalitete života putem SF-36 upitnika i funkcionalnosti putem HAQ. Nakon 12 tjedana ACR20 odgovor je postignut u 59% pacijenata etanercept skupine i u 15% pacijenata placebo skupine, a takva značajna razlika zadržana je za vrijeme cijelog trajanja studije. Statistički značajno poboljšanje je zamijećeno i u drugim kliničkim parametrima te je zaključeno da je etanercept djelotvoran i u terapiji artritisa i u terapiji psorijaze. Osim kliničkih parametara, uspoređivana je i radiološka progresija bolesti mjerena modificiranim cjelokupnim Sharpovim brojem bodova ( mTSS) te je nakon 6 i 12 mjeseci registrirano njeno usporavanje tj. sprječavanje u odnosu na placebo skupinu.(66) Etanercept se primjenjuje supkutanim injekcijama, 1x50 mg tjedno ili 2x25 mg tjedno, a najčešći štetni učinak vezan uz primjenu su reakcije na mjestu aplikacije, prisutne u 20-40 % bolesnika.(51) Dobro se podnosi i siguran je za primjenu.(66) Može se rabiti kao monoterapija ili u kombinaciji s metotreksatom. Osim u liječenju PsA, indiciran je u liječenju juvenilnog idiopatskog artritisa, RA, ankilozantnog spondilitisa i psorijaze.

**Infliksimab** je kimerično (25% mišje, 75% humano) monoklonsko protutijelo klase IgG1 koje ima humanu konstantnu regiju (Fc), a mišje varijabilne regije. Veže se za topljivi i na membranu vezani TNF $\alpha$  visokim afinitetom.(51) Učinkovitost i sigurnost primjene infliksimaba ispitana je u IMPACT 1 i IMPACT 2 studijama (The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial). U IMPACT1 studiji 104 pacijenta s PsA rezistentnim na terapiju DMARD-ovima su primala infuzije infliksimaba u dozi od 5 mg/kg ili placeba u 0., 2., 6. i 14. tjednu. Kao primarna mjera ishoda uzeto je postizanje ACR20 odgovora u 16.tjednu, a razlika između infliksimab i placebo grupe bila je statistički značajna (65% i 10% respektivno;  $P<0.001$ ). U skupini koja je primala infliksimab je zamijećeno i značajno poboljšanje drugih kliničkih parametara učinkovitosti (ACR 50, 70, PsARC, PASI). Nakon 16. tjedna, svi su sudionici nastavili primati infliksimab do 50.tjedna, a trend pozitivnih učinaka njegove primjene je zadržan do kraja praćenja.(67) Nadalje, usporedbom rentgenskih snimki šaka i stopala na početku i kraju praćenja (0. i 50. tjedan) je utvrđeno da infliksimab zaustavlja (usporava) radiološku progresiju bolesti.(68) Dvostruko veća, IMPACT 2 studija, koja je uključivala 200 pacijenata, potvrdila je učinkovitost infliksimaba u liječenju artritisa, psorijaze, entezitisa i daktilitisa.(69) Sigurnosni profil i podnošljivost lijeka su bili zadovoljavajući u obje studije.

Infliksimab se primjenjuje intravenskim infuzijama, u dozama od 3-5 mg/kg svakih 8 tjedana, u kombinaciji s metotreksatom. Može se primjenjivati i samostalno, ako bolesnik ne podnosi metotreksat ili je njegova primjena kontraindicirana. Konkomitantna primjena metotreksata izrazito smanjuje pojavu antikimeričnih protijela, koja se javljaju u visokom postotku bolesnika (62%) uz redovitu intermitentnu primjenu infliksimaba, a umanjuju njegov učinak.(51) Indikacije za primjenu infliksimaba uključuju RA, AS, psorijazu, Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis.

**Adalimumab** je potpuno humano monoklonsko protutijelo klase IgG1 usmjereno protiv TNF $\alpha$ . Koristi se u liječenju PsA, psorijaze, RA, juvenilnog idiopatskog artritisa, AS, Crohnove bolesti, ulceroznog kolitisa, gnojnog hidradenitisa i uveitisa. Učinkovitost i sigurnost dugotrajne primjene adalimumaba u liječenju PsA evaluirana je u 24-otjednoj randomiziranoj dvostruko slijepoj placebom kontroliranoj ADEPT studiji (Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial), a u njoj je sudjelovalo 313 pacijenata s umjereno teškim ili teškim PsA. Usporedbom kliničkih parametara učinkovitosti (ACR 20, 50, 70, PASI 50, 75, 90 i 100, HAQ) između dviju skupina nakon 24 tjedna, dokazano je da je adalimumab djelotvorniji od placeba u liječenju zglobne i kožne bolesti, inhibiciji radiološke progresije i povećanju funkcionalnosti. Nakon završetka dvostruko slijepe faze, većina prvotnih sudionika je izabrala nastavak terapije adalimumabom u dozi od 40 mg, supkutano, svaki drugi tjedan. Evaluacijom nakon sveukupno 48 tjedana, a naknadno i nakon 144 tjedna trajanja studije potvrđena je klinička djelotvornost, inhibicija radiološke progresije bolesti te sigurnost i podnošljivost primjene. (70) (71) Adalimumab se primjenjuje u dozi od 40 mg, supkutano, svakih 14 dana. Može se primjenjivati kao monoterapija ili u kombinaciji s metotreksatom, no u nedavnoj studiji dobrobit konkomitantne primjene metotreksata nije potvrđena.(72)

**Golimumab** je novije humano monoklonsko protutijelo klase IgG1 usmjereno protiv TNF $\alpha$ , a veže njegov topljivi i transmembranski oblik. Indikacije za njegovu primjenu su RA, PsA, AS i ulcerozni kolitis, a u uporabi je od 2009.godine. Prvo randomizirano dvostruko slijepo placebom kontrolirano istraživanje u kojem je ispitana učinkovitost i sigurnost primjene u liječenju aktivnog PsA je bilo multicentrično GO-REVEAL istraživanje, čiji su prvi rezultati objavljeni 2009.godine.(73) U istraživanju je sudjelovalo 405 pacijenata s aktivnim PsA koji nisu

prethodno liječeni TNF $\alpha$  inhibitorima. Nakon 24 tjedna, ACR20 odgovor je postignut u 52% i 61% pacijenata skupina koje su dobivale 50 i 100 mg golimumaba, respektivno, a u samo 12% pacijenata placebo skupine. Usporedbom postizanja PASI odgovora, utvrđena je učinkovitost golimumaba u liječenju kožnih promjena. Nakon 24 tjedna PASI 50 odgovor je postignut u 76 i 82% pacijenata golimumab skupine (50 i 100 mg respektivno), a u samo 8% pacijenata placebo skupine.(74) Nadalje, golimumab inhibira radiološku progresiju bolesti, što je dokumentirano u izvješću objavljenom nakon godinu dana trajanja studije. Isto izvješće pokazuje da su pozitivni klinički učinci golimumaba održani i nakon godinu dana trajanja terapije.(75) Zaključci posljednjeg izvješća iz GO-REVEAL studije, nakon 5 godina trajanja, potvrđuju zaključke prethodnih, gore navedenih izvješća.(76) Slični navedenima su rezultati retrospektivne analize podataka iz dvogodišnjeg razdoblja o „stvarnoj“ primjeni golimumaba u bolesnika s RA, PsA i AS u Hrvatskoj. U sve 3 skupine pacijenata primjena golimumaba rezultirala je poboljšanjem fizičke funkcije, znakova i simptoma bolesti i smanjenjem upalnih parametara.(77) Zadovoljavajući sigurnosni profil i podnošljivost lijeka su usporedivi s drugim TNF $\alpha$  inhibitorima. Najčešći dokumentirani štetni učinci povezani s primjenom golimumaba su nazofaringitis i infekcije gornjeg dijela dišnog sustava.(74) Golimumab se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s metotreksatom, supkutano, u dozi od 50 mg jedan put mjesečno. Budući da se etanercept primjenjuje jednom tjedno, adalimumab svaka 2 tjedna, a infliksimab intravenskom infuzijom, upravo način i učestalost primjene čine golimumab privlačnom terapijskom opcijom.(73)

**Certolizumab pegol je** pegilirani Fab ulomak humanog monoklonskog protutijela usmjeren na TNF $\alpha$ . Molekula humanih protutijela je inače građena od dva Fab (*fragment antigen binding*) ulomka koji vežu antigen i jednog Fc ulomka koji ne sudjeluje u vezanju. Iako je poluvijek eliminacije Fab ulomka kratak, konjugacijom s molekulom polietilen glikola je produljen na vrijednost usporedivu s poluvijekom eliminacije kompletnog monoklonskog protutijela. Najnoviji je lijek iz skupine TNF $\alpha$  inhibitora te se strukturom značajno razlikuje od ostatka skupine.(78) Klinička učinkovitost lijeka u liječenju PsA je evaluirana u RAPID-PsA multicentričnoj randomiziranoj dvostruko slijepoj placebo kontroliranoj studiji koja je započela 2010.godine. 409 pacijenata s aktivnim PsA je randomizirano u 3 skupine: prva skupina je primala placebo, druga certolizumab u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna, a

treća certolizumab u dozi od 400 mg svaka 4 tjedna. Nakon 24 tjedna značajno veći postotak bolesnika s pozitivnim ACR 20, 50 i 70 odgovorom te PASI 50, 75 i 90 odgovorom je zabilježen u skupinama koje su primale certolizumab u usporedbi s placebo skupinom. Primjena certolizumaba se pokazala učinkovita te je dovela do brzog i značajnog poboljšanja znakova i simptoma bolesti, uključujući artritis, entezitis, daktilitis i kožne promjene.(79) Osim toga, obrada podataka iz iste studije je pokazala da certolizumab inhibira i radiološku progresiju bolesti.(80) Sigurnosni profil i podnošljivost su usporedivi s drugim TNF $\alpha$  inhibitorima. Certolizumab se primjenjuje potkožnom injekcijom, u dozi od 200 mg svaka 2 tjedna. Preporučuje se istodobna primjena s metotreksatom. Koristi se još i u terapiji RA i AS, a u SAD-u i za liječenje Crohnove bolesti.

Najčešći štetni učinci povezani s primjenom TNF $\alpha$  inhibitora su infekcije, što je posljedica imunosupresivnog djelovanja, i reakcije na mjestu primjene lijeka. Infekcije, uglavnom gornjeg dijela dišnog sustava, su najčešće u prvih nekoliko mjeseci terapije. Oportunističke infekcije i ozbiljne infekcije (koje zahtijevaju hospitalizaciju ili intravensku primjenu antibiotika) su rijetke. Nadalje, primjena TNF $\alpha$  inhibitora je povezana s povećanim rizikom reaktivacije latentne tuberkuloze i infekcije virusom hepatitisa B, a dovodi se u vezu i s progresijom i reaktivacijom infekcije virusom hepatitisa C. Stoga je obavezan probir na latentnu tuberkulozu, HBV i HCV prije početka terapije. Iako se često primjena TNF $\alpha$  inhibitora dovodi u vezu s povećanim rizikom pojave limfoma i drugih solidnih tumora (osobito kože), zaključci istraživanja o njihovoj povezanosti su proturječni te su u tom području potrebna opsežnija istraživanja. Ozbiljnije nuspojave kao što su pogoršanje srčanog zatajenja i novonastala demijelinizirajuća bolest ili relaps postojeće (multipla skleroza, Guillain – Barreov sindrom) su izrazito rijetke. Ipak, primjena TNF $\alpha$  inhibitora je kontraindicirana u bolesnika s 3. i 4. stupnjem srčanog zatajenja i u bolesnika s demijelinizirajućim bolestima.(81) Navedene nuspojave valja uzeti u obzir i lijekove ove skupine primjenjivati kritički i s oprezom, no generalno je njihov sigurnosni profil zadovoljavajući.

Prema preporukama Europske lige protiv reumatizma iz 2015.godine, primjena TNF $\alpha$  inhibitora je indicirana u pacijenata s perifernim artritismom i nezadovoljavajućim odgovorom na barem jedan, dovoljno dugo primjenjivan,

konvencionalni DMARD.(50) Hrvatsko reumatološko društvo 2013. predlaže primjenu TNF $\alpha$  inhibitora (etanercepta, infliksimaba, adalimumaba, golimumaba) u pacijenata s aktivnim PsA ( $\geq 3$  bolna i  $\geq 3$  otečena zglobova, trajanje  $\geq 4$  tjedna) kod kojih je učinak prethodne terapije metotreksatom, leflunomidom ili sulfasalazinom (najmanje 2 od 3 lijeka primjenjivanja ukupno 6 mjeseci, a 1 od njih najmanje 2 mjeseca u punoj terapijskoj dozi) bio nezadovoljavajući ili je izostao. Očekivani učinak primjene TNF $\alpha$  inhibitora je 50% -tno smanjenje broja otečenih i bolnih zglobova nakon 12 tjedana, a lijek je potrebno obustaviti ukoliko očekivani učinak nije postignut.(82)

Zaključno, svi navedeni TNF $\alpha$  inhibitori ublažavaju znakove i simptome upale, učinkoviti su u ublažavanju i zglobovni i kožni manifestacija, poboljšavaju fizičke funkcije, povećavaju kvalitetu života i inhibiraju radiološku progresiju PsA. Njihovo otkriće i početak primjene predstavljaju važan korak u liječenju PsA, ali i drugih upalnih reumatskih i autoimunih bolesti te su i danas važno terapijsko uporište.

## 9.2. Lijekovi koji inhibiraju IL-12/23

IL-12 je ključni citokin u diferencijaciji Th1 subpopulacije pomoćničkih limfocita T, a IL-23 je ključan u diferencijaciji Th17 limfocita T. Heterodimerni su i dijele p40 podjedinicu pa inhibicija te podjedinice rezultira blokiranjem učinaka oba citokina. Th17 limfociti su dominantni izvor IL-17, o čijoj je ulozi u patogenezi PsA već bilo riječi, a Th1 limfociti luče važan proupalni citokin interferon  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ). Stoga lijekovi koji blokiraju IL-12 i IL-23 inhibiraju proupalne učinke IFN $\gamma$  i IL-17.(83)

**Ustekinumab** je humano monoklonsko protutijelo klase IgG1 usmjereno na p40 podjedinicu IL-12 i IL-23. Odobren je za primjenu u liječenju psorijaze, PsA, a odnedavno i Crohnove bolesti. Učinkovitost u liječenju PsA je evaluirana u dvije velike randomizirane kontrolirane kliničke studije PSUMMIT-1 i PSUMMIT-2. Sudionici PSUMMIT-1 studije bili su pacijenti s aktivnim PsA koji nikada ranije nisu bili liječeni TNF $\alpha$  inhibitorima, a primjena ustekinumaba je dovela do značajnog poboljšanja svih znakova i simptoma bolesti uz prihvatljiv sigurnosni profil i nakon godinu dana primjene. U PSUMMIT-2 istraživanje su dodatno bili uključeni i pacijenti prethodno liječeni TNF $\alpha$  inhibitorima bez uspjeha. Pacijenti su nasumično raspoređeni u 3 skupine: placebo skupinu i dvije skupine koje su primale 45,



odnosno 90 mg ustekinumaba supkutano. Nakon 24 tjedna, pozitivan ACR20 odgovor je postignut u ukupno 43.8% pacijenata liječenih ustekinumabom, a u placebo skupini u 20.2% pacijenata. Kožne promjene su također pokazale značajno poboljšanje uz primjenu ustekinumaba.(84) Nadalje, integriranom analizom radioloških snimki pacijenata iz oba istraživanja pokazano je da ustekinumab značajno inhibira radiološku progresiju bolesti..(85) Naposljetku, klinička djelotvornost ustekinumaba u liječenju PsA je dodatan čimbenik koji potvrđuje važnu ulogu IL-23/Th17 osi u patogenezi PsA.

### 9.3. Lijekovi koji inhibiraju IL-17

Interleukin-17 (IL-17A) je homodimerni glikoprotein koji zajedno s IL-17B, IL-17C, IL-17D i IL-17F pripada obitelji proupalnih citokina IL-17. Luči ga nekoliko vrsta stanica, ali dominantni izvor su Th17 limfociti, podvrsta pomoćničkih CD4+ limfocita.(86) Otkriće važne uloge IL-17 u patogenezi brojnih autoimunih bolesti, dovelo je do razvoja lijekova koji ciljano inhibiraju njegov učinak.

**Sekukinumab** je potpuno humano monoklonsko protutijelo klase IgG1 usmjereno protiv IL-17A. Selektivno se veže na IL-17A, onemogućava njegovu interakciju s IL-17R, koji je eksprimiran na raznim vrstama stanica, i time inhibira upalne učinke posredovane signalnim putem IL-17. U Europi je odobren 2015. godine za liječenje PsA, a koristi se i u liječenju ankilozantnog spondilitisa te umjerene do teške psorijaze. Učinkovitost i sigurnost primjene sekukinumaba u liječenju aktivnog PsA je ispitana u 2 velika randomizirana dvostruko slijepa placebo kontrolirana istraživanja nazvana FUTURE 1 i FUTURE 2, u kojima je ukupno sudjelovalo više od 1000 pacijenata.(87) FUTURE 1 istraživanje je uključilo 606 pacijenata s aktivnim PsA koji su nasumično raspoređeni u 3 skupine: dvije skupine koje su primale sekukinumab (10 mg/kg i.v. u tjednima 0, 2 i 4, a zatim 75 ili 150 mg supkutano svaka 4 tjedna) i jednu placebo skupinu. Nakon 24 tjedna, primarna mjera ishoda tj. ACR20 odgovor je postignut u 50.5% i 50% pacijenata koji su dobivali sekukinumab u dozi od 75 i 150 mg, respektivno, a u samo 17.3% pacijenata placebo skupine. Znatno učinkovitiji rezultati od placeba su ostvareni i u drugim mjerama ishoda (ACR 50, PASI 75 i 90, SF-36, DAS28-CRP i dr.), a utvrđeno je i da sekukinumab inhibira radiološku progresiju bolesti. Najčešći zabilježeni štetni

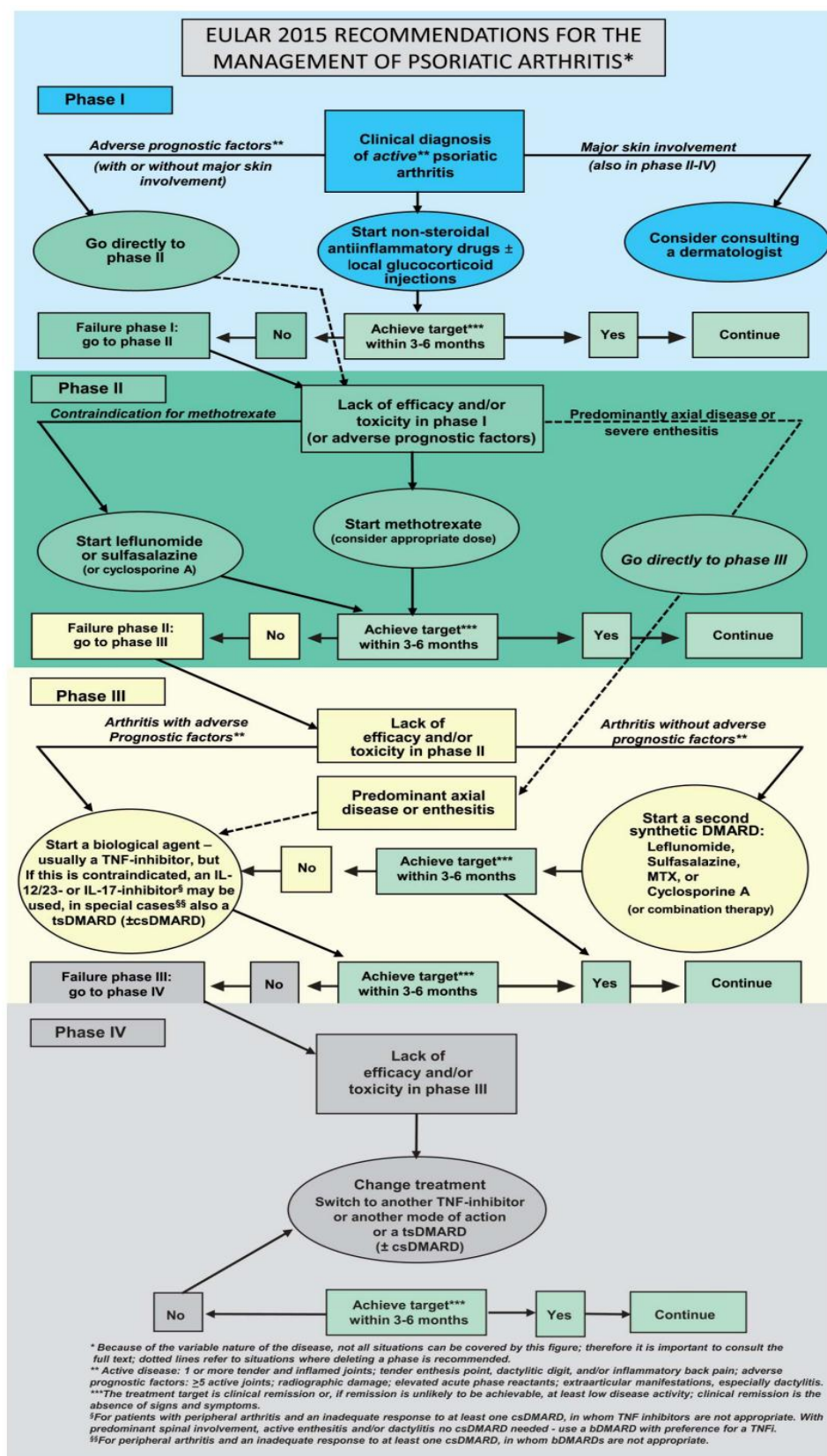
učinci povezani s primjenom sekukinumaba su bile infekcije gornjeg dijela dišnog sustava. (88) Učinkovitost primjene je potvrđena u FUTURE 2 studiji, jednako ustrojenoj kao FUTURE 1, samo uz primjenu viših doza sekukinumaba.

Sekukinumab je učinkovit u pacijenata koji nisu ranije liječeni TNF $\alpha$  inhibitorima, ali i u pacijenata čija bolest ranije nije uspješno reagirala na primjenu TNF $\alpha$  inhibitora. U potonjoj skupini, bolji rezultati su postignuti uz primjenu viših doza. (89) Sigurnost dugoročne primjene sekukinumaba još treba biti ispitana, kao i učinkovitost u terapiji drugih reumatskih i autoimunih bolesti. Uzimajući u obzir činjenicu da TNF $\alpha$  inhibitori, koji su dugo bili jedini dostupni biološki lijekovi, nisu učinkoviti u svih pacijenata s PsA, sekukinumab predstavlja vrijedan dodatak lepezi terapijskih opcija.

Još jedan lijek iz skupine inhibitora IL-17 je **iksekizumab**. Trenutno se primjenjuje u liječenju psorijaze, a klinička istraživanja o učinkovitost i sigurnosti primjene u liječenju PsA su u tijeku.

Primjena sekukinumaba i ustekinumaba je, prema važećim smjernica EULAR-a, preporučena nakon neuspjeha primjene klasičnih DMARD-ova u pacijenata koji zbog postojećih komorbiditeta nisu kandidati za primjenu TNF $\alpha$  inhibitora. Podataka koji bi govorili u korist primjene jednog naspram drugog lijeka nema. (50)

Na slici 1. je prikazan algoritam Europske lige protiv reumatizma za liječenje PsA iz 2015.godine:



Slika 1. EULAR preporuke za liječenje PsA. Prema: Gossec L, i sur., (2016). (50)

## 10. Zaključak

Psorijatični artritis je upalna reumatska bolest koja zahvaća brojne organske sustave. Značajno onesposobljava bolesnika, narušavajući njegovu kvalitetu života. Terapijske opcije za liječenje bolesnika s PsA i drugim reumatskim bolestima bile su dosta sužene, a ni učinkovitost dostupnih, klasičnih lijekova nije bila zadovoljavajuća prije razvoja bioloških lijekova. Razvoj bioloških lijekova, koji imaju selektivan imunosupresivni učinak, omogućio je s jedne strane razvoj tehnologije, a s druge strane brojna otkrića o patofiziologiji upalne reakcije u podlozi PsA. U kliničkim istraživanjima i u praksi pokazali su se puno učinkovitiji od prethodno dostupnih lijekova, u pogledu postizanja remisije bolesti i povećanja kvalitete života. Važno su terapijsko uporište u liječenju autoimunih bolesti. Ipak, njihova primjena nije lišena negativnih strana, a to su u prvom redu nuspojave koje povezujemo s primjenom lijekova imunosupresivnog djelovanja, a onda i parenteralni način primjene te visoka cijena. Dodatna istraživanja patofiziologije PsA bi mogla rezultirati razvojem novih lijekova još selektivnijeg učinka, s manjim brojem nuspojava, a rastući broj proizvođača i veća konkurentnost na tržištu bi ih mogli učiniti dostupnijima.

## Zahvale

Zahvaljujem svom mentoru doc.dr.sc Porinu Periću na savjetima i kritikama koji su mi pomogli u pisanju ovog rada te na strpljenju i vremenu za odgovaranje na moje brojne upite.

Zahvaljujem i svim prijateljima koji su mi uljepšali studentske dane.

Zahvaljujem dečku Tomislavu bez čije bi podrške studij i pisanje ovog diplomskog rada bilo puno teže.

Neizmjernu zahvalnost iskazujem mojim roditeljima, Almi i Mariu, i bratu Zani ne samo na nesebičnom odricanju kojim su mi omogućili studij, već i na bezrezervnoj podršci, razumijevanju i savjetima tijekom svih godina studiranja.

## Literatura

1. Anić B, Babić-Naglić Đurđica. Seronegativni spondiloartritisi. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1380–6.
2. Gladman DD. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:ii14-ii17.
3. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):545–68.
4. Wilson F, Icen M, Crowson C, McEvoy M, Gabriel S, Kremers H. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population study. *Arthritis Rheum*. 2011;61(2):233–9.
5. Ibrahim G, Waxman R, Helliwell PS. The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis Care Res*. 2009;61(10):1373–8.
6. Chandran V, Schentag CT, Brockbank JE, Pellett FJ, Shanmugarajah S, Toloza SMA, et al. Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):664–7.
7. FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:115.
8. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:ii37-i39; discussion ii40-i41.
9. Rahman P, Siannis F, Butt C, Farewell V, Peddle L, Pellett F, et al. TNFα polymorphisms and risk of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):919–23.
10. Bowes J, Orozco G, Flynn E, Ho P, Brier R, Marzo-Ortega H, et al. Confirmation of TNIP1 and IL23A as susceptibility loci for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1641–4.
11. Bluett J, Barton A. What have genome-wide studies told us about psoriatic arthritis? *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(4):364–8.
12. Hsieh J, Kadavath S, Efthimiou P. Can traumatic injury trigger psoriatic arthritis? A review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2014;33(5):601–8.
13. Eder L, Law T, Chandran V, Shanmugarajah S, Shen H, Rosen CF, et al.

- Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(8):1091–7.
14. Jon Love T, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1273–7.
  15. Marušić M, Grčević D. Autoimunost. U: Taradi M, ur.. *Imunologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. str. 324–39.
  16. FitzGerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1478–6362):214.
  17. Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, FitzGerald O. Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. Abstract. *J Rheumatol*. 1999;26(5):1117–24.
  18. Kruithof E, Baeten D, Rycke L De, Vandooren B, Foell D, Roth J, et al. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R569–80.
  19. François RJ. Classification of inflammatory arthritis. *Lancet*. 1998;352(9144):1938–9.
  20. Jacques P, McGonagle D. The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(5):703–10.
  21. Tan AL, Fukuba E, Halliday NA, Tanner SF, Emery P, McGonagle D. High-resolution MRI assessment of dactylitis in psoriatic arthritis shows flexor tendon pulley and sheath-related enthesitis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):185–9.
  22. Leipe J, Grunke M, Dechant C, Reindl C, Kerzendorf U, Schulze-Koops H, et al. Role of Th17 cells in human autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(10):2876–85.
  23. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, Rajasekhar M, Garrood T, Evans HG, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1272–81.
  24. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, Nestle FO, Adamopoulos IE. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):496–502.
  25. Čulo F. Citokini i kemokini. U: Taradi M, ur.. *Imunologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. str. 123–41.

26. Kerschbaumer A, Fenzl KH, Erlacher L, Aletaha D. An overview of psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, pathophysiology and novel treatment targets. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(21–22):791–5.
27. Gladman DD. Recent advances in understanding and managing psoriatic arthritis. *F1000Research.* 2016;5(F1000 Fa(Nov):2670.
28. Morović-Vergles J, Čulo M-I. Izvanzglobne manifestacije seronegativnih spondiloartritisa. *Reumatizam.* 2011;58(6):10–2.
29. Moll J, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973;3(1):55–78.
30. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: A population-based study. *J Rheumatol.* 2009;36(2):361–7.
31. Helliwell PS, Hetthen J, Sokoll K, Green M, Marchesoni A, Lubrano E, et al. Joint symmetry in early and late rheumatoid and psoriatic arthritis: Comparison with a mathematical model. *Arthritis Rheum.* 2000;43(4):865–71.
32. Chandran V, Barrett J, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Axial psoriatic arthritis: Update on a longterm prospective study. *J Rheumatol.* 2009;36(12):2744–50.
33. Gladman DD. Axial disease in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9(6):455–60.
34. McGonagle D, Tan AL, Tan AL. The enthesis in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33:S36-S39.
35. Scarpa R, Cuocolo A, Peluso R, Atteno M, Gisonni P, Iervolino S, et al. Early psoriatic arthritis: The clinical spectrum. *J Rheumatol.* 2008;35(1):137–41.
36. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds. *Arthritis Care Res.* 2011;63:64–85.
37. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):188–90.
38. Yamamoto T. Optimal management of dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2015;55–62.
39. Payet J, Gossec L, Paternotte S, Burki V, Durnez A, Elhai M, et al. Prevalence and clinical characteristics of dactylitis in spondylarthritis: a descriptive analysis



- of 275 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(2):191–6.
40. Olivieri I, Barozzi L, Favaro L, Pierro A, de Matteis M, Borghi C, et al. Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 1996;39(9):1524–8.
  41. Griffiths CEMC, Barker JJNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263–71.
  42. Williamson L, Dalbeth N, Dockerty JL, Gee BC, Weatherall R, Wordsworth BP. Extended report: Nail disease in psoriatic arthritis - Clinically important, potentially treatable and often overlooked. *Rheumatology*. 2004;43(6):790–4.
  43. Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, Bruner V, Lupoli G, Di Minno MND. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2015;34(4):745–53.
  44. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: The diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74(4):423–41.
  45. Punzi L, Podswiadek M, Oliviero F, Lonigro a, Modesti V, Ramonda R, et al. Laboratory findings in psoriatic arthritis. *Reumatismo*. 2007;59 Suppl 1:52–5.
  46. Potocki K. Slikovne metode u prikazu spondiloartritisa. *Reumatizam*. 2011;58(2):57–60.
  47. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665–73.
  48. Coates LC, Conaghan PG, Emery P, Green MJ, Ibrahim G, MacIver H, et al. Sensitivity and specificity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3150–5.
  49. Grazio S, Doko I. Suvremena klasifikacija i liječenje spondiloartritisa. *Med*. 2012;48(4):423–34.
  50. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2015.
  51. Furst DE, Ulrich RW, Varkey-Altamirano C. Nesteroidni protuupalni lijekovi, antireumatici koji modificiraju bolest, neopioidni analgetici i lijekovi za liječenje

- uloga. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. Temeljna i klinička farmakologija. 2011. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 621–42.
52. Mease P. Methotrexate in Psoriatic Arthritis. *Bull Hosp Jt Dis.* 2013;71(Suppl 1):S41-5.
  53. Kingsley GH, Kowalczyk a, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatol.* 2012;51:1368–77.
  54. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1939–50.
  55. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Štolfa J, Šipek-Dolnicar A, Thači D, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(3):464–70.
  56. Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl 2):ii74-7.
  57. Wittmann M, Helliwell PS. Phosphodiesterase 4 inhibition in the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2013;3(1):1–15.
  58. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1020–6.
  59. Reed M, Crosbie D. Apremilast in the treatment of psoriatic arthritis: a perspective review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017;9(2):45–53.
  60. Grazio S. Nefarmakolosko liječenje bolesnika sa spondiloartropatijama. *Reumatizam.* 2011;58(2):69–84.
  61. Vlak T. Evaluacija uspješnosti liječenja reumatskih bolesti. U: Vlak T, Martinović Kaliterna D, ur. Rano prepoznavanje reumatskih bolesti. Split: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu; 2011.
  62. <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Bioloski-i-bioslicni-lijekovi/>. 2017.
  63. Mease P. A short history of biological therapy for psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(93):104–8.

64. Novak S, Zekić T, Ravlić-Gulan J. Liječenje reumatoidnog artritisa. *medicina fluminensis*. 2012;48(4):414–21.
65. Marušić M, Grčević D. Djelovanje na imunoreakciju. U: Taradi M, ur. *Imunologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. str. 254–67.
66. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: Safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2264–72.
67. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: Results from the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1227–36.
68. Kavanaugh a, Antoni CE, Gladman D, Wassenberg S, Zhou B, Beutler a, et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1038–43.
69. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):498–505.
70. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EHS, Sharp JT, Ory PA, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: Forty-eight week data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):476–88.
71. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Bosch F Van den, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Arthritis Rheum*. 2009;68:702–9.
72. Behrens F, Koehm M, Arndt U, Wittig BM, Greger G, Thaçi D, et al. Does concomitant methotrexate with adalimumab influence treatment outcomes in patients with psoriatic arthritis? Data from a large observational study. *J Rheumatol*. 2016;43(3):632–9.
73. Mazumdar S, Greenwald D. Golimumab. 2009;1(5):422–31.
74. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J,

- et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety Results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):976–86.
75. Kavanaugh A, Van Der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: One-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2504–17.
  76. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Krueger GG, Gladman DD, van der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1777–85.
  77. Anić B, Babić-Naglić Đ, Glasnović M, Grazio S, Kehler T, Kaliterna DM, et al. Retrospektivna analiza podataka o liječenju golimumabom bolesnika s upalnim reumatskim bolestima u Hrvatskoj. *Reumatizam.* 2013;60(2):178–9.
  78. Chimenti MS, Saraceno R, Chiricozzi A, Giunta A, Chimenti S, Perricone R. Profile of certolizumab and its potential in the treatment of psoriatic arthritis. *Drug Des Devel Ther.* 2013;339–48.
  79. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):48–55.
  80. van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, Deodhar A, Kielar D, Woltering F, et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):233–7.
  81. Girolomoni G, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, et al. Safety of anti-TNF $\alpha$  agents in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2012;34(4):548–60.
  82. Babić-Naglić Đ, Grazio S, Anić B, Čikeš N, Novak S, Morović-vergles J, et al. Prijedlog Hrvatskog reumatološkog društva HLZ-a za primjenu inhibitora TNF- $\alpha$  u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima. *Reumatizam.* 2013;60(1):52–6.

83. Savage LJ, Wittmann M, McGonagle D, Helliwell PS. Ustekinumab in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2015;2(1):1–16.
84. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, m. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):990–9.
85. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Li S, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-c. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1000–6.
86. Ivanov S, Lindén A. Interleukin-17 as a drug target in human disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30(2):95–103.
87. Mease P, McInnes IB. Secukinumab: A New Treatment Option for Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2016;3(1):5–29.
88. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1329–39.
89. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Hall S, Chinoy H, Kivitz AJ, et al. Efficacy of subcutaneous secukinumab in patients with active psoriatic arthritis stratified by prior tumor necrosis factor inhibitor use: Results from the randomized placebo-controlled FUTURE 2 study. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1713–7.

## Životopis

Rođena sam 21. kolovoza 1993. u Splitu. Osnovnu školu Stjepana Radića završila sam 2007. godine, a potom upisala Prirodoslovno- matematičku gimnaziju dr. Mate Ujevića u Imotskom gdje sam maturirala 2011. godine s odličnim uspjehom. Završila sam i Osnovnu glazbenu školu fra Ivana Glibotića, instrument klarinet. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam 2011. godine. Za vrijeme studija radila sam dvije godine kao demonstrator na Katedri za internu medicinu (2015.-2017.) i godinu dana kao demonstrator na Klinici za pedijatriju KBC Zagreb (2016./2017.). Od stranih jezika aktivno se služim engleskim jezikom, a pasivno njemačkim. Dobro se snalazim u radu s računalom. Moja područja interesa su reumatologija, fizikalna medicina i interna medicina.